



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO
“DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”

SUBDIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Como requisito parcial para la obtención del grado de:

Subespecialidad en Oncología Médica

Título:

Determinación de niveles de antígeno prostático específico (APE) en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama del Noreste de México

Director:

Dr. C. Miguel Ángel Elizondo Riojas

Co-Director:

Dra. C. Diana Cristina Pérez Ibave

Tesista:

Dra. María Inés Contreras Salcido


Ubicación del trabajo: Centro Universitario Contra el Cáncer, Servicio de Oncología,
Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

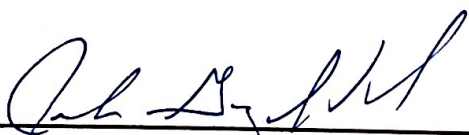
3 de Septiembre del 2018 Monterrey, N.L. México

**"DETERMINACIÓN DE NIVELES DE ANTÍGENO PROSTÁTICO
ESPECÍFICO (APE) EN MUJERES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER
DE MAMA DEL NORESTE DE MÉXICO"**

Aprobación de la tesis:


Dr. C. Miguel Angel Elizondo Riojas
Director de tesis


Dr. C. María de Lourdes Garza Rodríguez
Co-director de tesis


Dr. José Luis González Vela
Coordinador de Enseñanza
Servicio de Oncología


Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez
Jefe del Servicio de Oncología


Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

CONTENIDO

RESUMEN	5
1. INTRODUCCIÓN	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
3. JUSTIFICACIÓN	12
4. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN	13
5. OBJETIVO GENERAL	13
6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
7. MATERIAL Y MÉTODOS	14
8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	16
9. DESGLOSE FINANCIERO	17
10. BIBLIOGRAFIA.....	18

TÍTULO DEL ESTUDIO

Determinación de niveles de antígeno prostático específico (APE) en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama del Noreste de México

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. C. Miguel Ángel Elizondo Riojas

Laboratorio de Investigación Básica-Clínica (LIBAC)

Servicio de Oncología

Centro Universitario Contra el Cáncer (CUCC)

Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

Universidad Autónoma de Nuevo León

Teléfono de oficina 83-33-81-11 ext. 1306

Celular: (81) 82-54-35-04

Correo electrónico: riojas_miguel@cucc-uanl.org

Firma del Investigador Principal

Vo.Bo. del Jefe de Servicio de Oncología

Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Servicio de Oncología, Centro Universitario Contra el Cáncer (CUCC).

GRUPO DE INVESTIGADORES PARTICIPANTES

4.1 Profesores

Dr. C. Miguel Ángel Elizondo Riojas

Dra. C. Diana Cristina Pérez Ibave

Dra. C. María de Lourdes Garza Rodríguez

Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez

Dr. José Luis González Vela

4.2 Residentes

Dra. María Inés Contreras Salcido

4.3 Estudiantes de Pregrado

Víctor Rodríguez González

TIPO DE PROYECTO.

Proyecto Nuevo de Investigación Clínica. El proyecto es un protocolo de investigación original del Servicio de Oncología (Interno).

Este protocolo está ligado a un proyecto madre titulado “Búsqueda de biomarcadores en biopsia líquida para la detección temprana de cáncer” el cual está actualmente en revisión por el comité de ética de nuestra Institución el cual no cuenta con un número de registro, razón por la cual el consentimiento informado será el mismo.

PARTICIPACIÓN DE CUERPOS ACADÉMICOS

En este proyecto no participan cuerpos académicos.

RESUMEN

El cáncer de mama es uno de los cánceres más frecuentemente diagnosticados, además es una de las principales causas de muerte en mujeres. Existen biomarcadores en el cáncer de mama que son utilizados para la detección temprana y seguimiento durante el tratamiento. Se ha identificado que el antígeno prostático específico (APE) está aumentado en pacientes con cáncer de mama, además de modificar los resultados después de retirar la carga tumoral (cirugía), por lo que la identificación y correlación con las variables clínico-patológicas podría ser de gran utilidad para futuros ensayos clínicos.

Objetivo. Identificar si el APE es un posible biomarcador de detección temprana en mujeres con cáncer de mama.

Métodos. Se determinarán los niveles de APE libre, APE total y la relación de APE libre/total basal en mujeres con cáncer de mama vírgenes al tratamiento y después de la cirugía, se tomará una muestra sanguínea del APE y se correlacionarán con los niveles de mujeres sin un diagnóstico de cáncer.

La identificación de nuevos biomarcadores séricos para una detección temprana y pronóstico en mujeres con cáncer de mama, permitirá aumentar la tasa de éxito de los tratamientos existentes y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

1. INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es uno de los cánceres más frecuentemente diagnosticados, además es una de las principales causas de muerte en mujeres, según la Organización mundial de la salud (OMS). Se estima que cada año se diagnostican aproximadamente 1.67 millones de nuevos casos de cáncer de mama y 522,000 pacientes fallecen por esta enfermedad.¹

Actualmente el cáncer de mama es un problema mayor de salud pública, en Estados Unidos de América (EUA), representa la primera causa de cáncer con una incidencia de 266,120 casos diagnosticados en el año 2018, además representa la tercera causa de muerte con 40,920 casos, el 62% de los pacientes se encuentra en etapa localizada, y solo 6% como enfermedad metastásica, esto es de suma importancia debido a la sobrevida de los pacientes, siendo 99% y 27% respectivamente.²

En México afecta a 23.7 mujeres por cada 100 mil habitantes, en las últimas dos décadas la proporción se ha incrementado en un 84%, siendo el cáncer más diagnosticado en nuestro país.³

Según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) la entidad con la tasa más alta de mortalidad por cáncer de mama en el 2012 es Coahuila con 23.8 muertes por cada 100 mil mujeres de más de 25 años; Colima, Sonora, Distrito federal y Jalisco son entidades que tiene una tasa de mortalidad mayor a 22 muertes por cada 100 mil mujeres, que las sitúa como entidades de alto índice de mortalidad, Nuevo León se encuentra en el sexto lugar con 21.8 muertes por cada 100 mil mujeres de más de 25 años.⁴

En el Centro Universitario Contra el Cáncer (CUCC) en el Hospital Universitario “Dr. José E. González” en Monterrey, Nuevo León el cual es un centro de referencia para los estados del Noreste (Tamaulipas, Coahuila, San Luis Potosí, Veracruz y Zacatecas), aproximadamente el 18.8% de la consulta de Oncología médica y Radioncología está representado por cáncer de mama, seguido de cervix y próstata; Según la casuística Enero-Diciembre 2017, se reportaron 765 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, 761 mujeres (99%) y 4 hombres (1%), 253 pacientes de primera vez y 512 pacientes subsecuentes, según el rango de edad el 56% de los pacientes se encontraban entre 40-60

años, el 32% entre 61-80 años y el resto menores de 40 años. El 13% de la población se presentaba con enfermedad metastásica y de estos el 3.9% se presentaron en etapa clínica IV al diagnóstico de la enfermedad.

FACTORES PRONÓSTICOS

Existen factores pronósticos y predictivos. Los factores pronósticos son aquellos de aspecto clínico, patológico y biológico relacionados con la probabilidad de recurrencia y sobrevida; reflejan la habilidad del tumor primario de proliferar, invadir y/o diseminarse. Algunos de estos son el estadio de la enfermedad, el cual está determinado por tamaño tumoral y estado de los ganglios linfáticos regionales, el subtipo molecular, grado tumoral, índice de proliferación y edad. Los factores predictivos evalúan también aspectos clínicos, patológicos y biológicos que se utilizan para estimar la probabilidad de una respuesta a un tipo particular de tratamiento adyuvante.⁵

Existen plataformas moleculares como Oncotype Dx el cual tiene la capacidad pronóstica y predictiva de respuesta, esta prueba evalúa el riesgo de recurrencia a 10 años por medio de la expresión génica del tumor.⁶

El objetivo final de utilizar los marcadores pronósticos y predictivos es permitir al profesional de la salud, diferenciar con precisión a los pacientes que necesitan tratamiento postquirúrgico adicional y adaptar el tratamiento de acuerdo al comportamiento biológico de su enfermedad.

Existen biomarcadores tumorales (molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros líquidos o tejidos del cuerpo y es un signo de un proceso normal o anormal, o de una afección o enfermedad) los cuales son frecuentemente producidos por el propio organismo en respuesta al tumor y proporcionan el material biológico para determinar el riesgo de contraer cáncer, para detectar el cáncer, para clasificar el cáncer, o para proporcionar información sobre el pronóstico del tumor y por lo tanto sugerir un agente terapéutico (conocido como medicina personalizada). Estos biomarcadores proporcionan la oportunidad para una detección no invasiva (sangre, orina o saliva) con el fin de revelar la presencia de tumores o el nivel de la carga tumoral.⁷ Por lo que buscar nuevos

biomarcadores o validar los existentes representa una enorme oportunidad para ofrecer un mejor tratamiento y calidad de vida a nuestras pacientes.

BIOMARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales son biomarcadores que se encuentran en sangre, orina o tejidos corporales, que pueden estar elevados por la presencia de uno o más tipos de cáncer, estos son producidos por el tumor propio o por el huésped en respuesta al tumor.⁸ El marcador tumoral ideal tiene que tener la sensibilidad y especificidad para detectar tumores pequeños permitiendo la detección temprana o también como screening. Los marcadores tumorales también han sido de utilidad para evaluar la progresión o el estado de la enfermedad tras inicio de la quimioterapia, y radioterapia, esto ha permitido realizar un monitoreo del tratamiento.⁹ La Sociedad Americana de Oncólogos Clínicos (ASCO) recomienda el uso de los marcadores en la prevención, screening, tratamiento y vigilancia del cáncer de mama, los marcadores tumorales que han demostrado utilidad clínica son: CA 15-3, CA 27.29, antígeno carcinoembrionario, receptores de estrógeno, progesterona, factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), activador del plasminógeno urokinasa, inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1) y ensayos multiparámetros para la expresión de genes.¹⁰

Estudios recientes apuntan que el antígeno prostático específico (APE) se produce en algunos tejidos regulados por hormonas femeninas, principalmente, el de mama y sus secreciones, así como en otros tejidos (ovario y endometrio), fluidos corporales (líquido amniótico, leche y líquido de quistes mamarios).¹¹ La presencia del antígeno prostático en tejidos femeninos parece estar asociado con la regulación hormonal esteroidea, especialmente de andrógenos, glucocorticoides y progestinas.¹²

ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO

El APE es una serín proteasa que pertenece a la familia de las kalikreinas, tiene un peso molecular de 30 kDa, es codificada por el gen KLK3 localizado en el cromosoma q13.41, y es producido principalmente por la próstata.¹³ El APE es la proteína mayor del líquido

seminal y es responsable de la licuefacción después del coágulo formado inmediatamente después de la eyaculación.⁹ El APE posee dos formas predominantes en el suero humano: el f-APE (del inglés free-APE) o la forma libre y la que se une de manera covalente al inhibidor de serín proteasas α -1-antiquimiotripsina (APE-ACT).¹⁴

El APE total (t-APE) es la suma de ambas formas.¹³ El APE es un marcador sérico importante para el diagnóstico y seguimiento en el cáncer de próstata. Aunque el APE se creía que era producido de manera específica por la próstata, estudios recientes apuntan a que el APE se produce en otros tejidos femeninos regulados hormonalmente: mama, ovario, pulmón, páncreas, colon, riñón e hígado, entre otros, tanto en hombres como en mujeres.¹¹

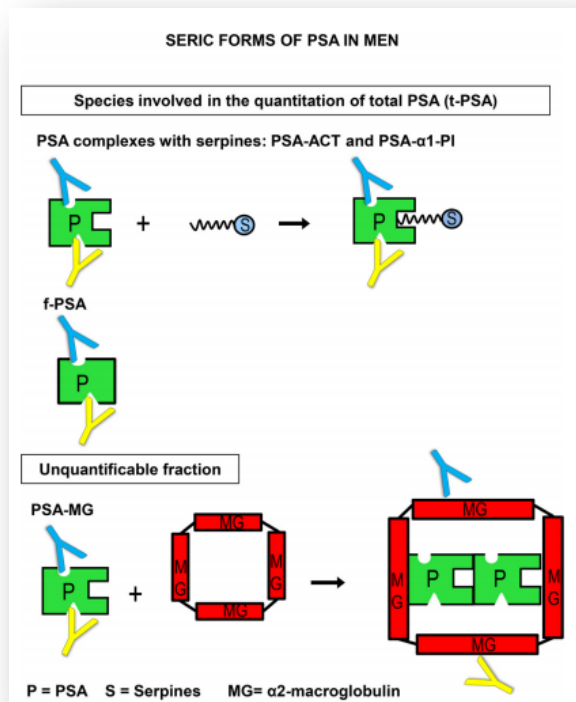


Figura.1. Formas séricas moleculares de APE en hombres. t-PSA (PSA total) corresponden a las formas inmunodetectables en suero, principalmente f-PSA y PSA-ACT.¹³

ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO Y CÁNCER DE MAMA

En el cáncer de mama (CM) la forma molecular del APE circulante difiere entre las mujeres con y sin CM, ya que se ha visto que en las pacientes con CM predomina la forma f-APE.¹⁵ La concentración sérica de APE en las mujeres son aproximadamente 1000 veces menos que en los hombres (0.004 mg / L). La vida media del f-APE es de 1 a 2 horas en circulación, mientras que la del APE-ACT es más estable con una vida media de 2 a 3 días.¹⁶

He Yu et al. Investigaron la inmunoreactividad del APE en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y su asociación con la sobrevida libre de recurrencia (SLR) y sobrevida global (SG). Se analizó la inmunoreactividad del APE en el tumor y consideraron positiva niveles mayores a 0.03 ng/mg. Se detectaron en un 27% inmunoreactividad del APE, la positividad se relacionó con etapas clínicas más tempranas, tumores pequeños y expresión de receptores de estrógenos. El riesgo de recaída de los pacientes con IR-APE fue significativamente bajo en comparación con IR-APE negativo con un HR de 0.34 con una $p=0.03$, esto fue similar para el riesgo de muerte con un HR de 0.46, sin embargo no fue estadísticamente significativo.¹⁷

Fawzi et. Lograron demostrar un aumento del APE libre y total en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, comparado con mujeres sanas $p<0.001$, así mismo tanto el APE libre y total mostraron una disminución significativa en sus valores prequirúrgica, después de la cirugía $p<0.001$. Una proporción significativa de pacientes con cáncer de mama (86.3%), tenían APE libre como la forma molecular predominante en el suero en comparación con el 0% de los controles y 1.8% del grupo postoperatorio ($p=0.001$). Los niveles de APE total y libre fueron significativamente asociados con pacientes jóvenes menores de 50 años, premenopáusicas y etapas clínicas tempranas.¹⁶ Estos resultados indican que el APE puede ser de potencial utilidad en el diagnóstico de esta enfermedad. Por lo tanto, el APE representa un biomarcador con numerosas aplicaciones clínicas potenciales en el diagnóstico y/o pronóstico del cáncer de mama.¹⁵ Sin embargo, hay estudios que no encontraron una diferencia significativa en los niveles del APE sérico entre pacientes con CM y su respectivo grupo control, esto probablemente se debe a diferencias en el método de cuantificación.

Be Hoon et al. Compararon el APE del tejido con el APE sérico en lesiones mamarias, así mismo compararon la inmunoreactividad del APE en lesiones benignas y lesiones malignas, no encontraron una correlación entre la expresión del APE entre los 2 grupos, el límite de detección del APE era 0.004ng/ml, ellos concluyen que se necesita una técnica ultrasensible para la detección y cuantificación del APE.¹⁸

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente no existe un biomarcador específico para la detección oportuna en cáncer de mama, por lo que encontrar un biomarcador sérico sería de gran utilidad clínica.

3. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es una de las principales causas de muerte en mujeres en nuestro país. Actualmente las pacientes con esta enfermedad llegan en estadios tardíos donde la mayoría no son candidatas a tratamiento curativo.

Anteriormente se creía que el APE era producido de manera específica por la próstata, sin embargo, estudios recientes apuntan a que el APE se produce en algunos tejidos regulados por hormonas femeninas, principalmente el de mama y sus secreciones. Se ha reportado que en pacientes con cáncer de mama se encuentran niveles de APE sérico detectable predominando la isoforma f-APE. Estos resultados indican que el APE puede ser de potencial utilidad en la detección oportuna de esta enfermedad.

La identificación de nuevos biomarcadores séricos para una detección temprana y pronóstico en mujeres con cáncer de mama, permitirá aumentar la tasa de éxito de los tratamientos existentes y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

4. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

H0. Los niveles de la razón entre el f-PSA y el t-PSA en pacientes con cáncer de mama no se encuentran detectables en comparación con el grupo control.

H1. Los niveles de la razón entre el f-PSA y el t-PSA en pacientes con cáncer de mama se encuentran detectable en comparación con el grupo control.

5. OBJETIVO GENERAL

5.1 Identificar el APE como un posible biomarcador de detección temprana en mujeres con cáncer de mama

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Generar una base de datos clínicos y epidemiológicos de pacientes con cáncer de mama atendidas en el CUCC.

Cuantificar la fracción libre sérica de la f-APE y t-APE en picomoles.

Determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre la concentración sérica de la f-APE y t-APE con respecto al grupo control.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Población de Estudio

Estudio analítico, prospectivo, observacional de casos y controles.

Casos: Pacientes con un diagnóstico confirmatorio de cáncer de mama vírgenes a tratamiento, atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Controles: Pacientes sanas sin un diagnóstico de cáncer (cualquier tipo), atendidas en la consulta de la Clínica de Prevención y Detección Temprana del Cáncer del Servicio de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

7.2 Criterios de Inclusión

CASOS

Pacientes con un diagnóstico histopatológico de cáncer de mama vírgenes a tratamiento, atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Pacientes que deseen participar en el estudio, mediante la firma de una carta de consentimiento informado.

Pacientes mayores de 18 años.

CONTROLES

Pacientes sanas sin un diagnóstico confirmatorio de cáncer (cualquier tipo), atendidas en la consulta de la Clínica de Prevención y Detección Temprana del Cáncer del Servicio de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Pacientes que deseen participar en el estudio, mediante la firma de una carta de consentimiento informado.

Pacientes mayores de 18 años.

7.3 Tamaño de Muestra

Estudio de casos y controles. N: 40 casos y 100-120 controles. La N asignada es por conveniencia, basándonos en las estadísticas del CUCC, y el tiempo restante para fines de terminar la tesis en tiempo y forma, redacción del artículo y publicación.

7.4 Variables a estudiar

Edad, IMC, etapa clínica, estatus nodal, tamaño tumoral, tipo histológico, grado tumoral evaluado por patología (grado 1, 2, 3) de acuerdo al nivel de diferenciación tumoral, expresión de receptores hormonales y estatus HER-2 evaluado por inmunohistoquímica (IHQ).

7.5 Estrategia general

Se tomarán 15 ml de sangre periférica por vía intravenosa en pacientes con cáncer de mama vírgenes a tratamiento y controles sanos, que acepten participar en el estudio con la firma de la respectiva carta de consentimiento informado, (se utilizará el consentimiento informado del Proyecto madre titulado “Búsqueda de biomarcadores en biopsia líquida para la detección temprana de cáncer”), el cual actualmente se encuentra en revisión por el comité de ética de nuestra institución el cual no cuenta con número de registro. Las muestras se centrifugarán y se separará el suero, el cual se almacenará a -80°C hasta su uso. Se realizará una curva estándar de 7 puntos por triplicado para cada una de las formas del APE que irán en un rango de 1 pg/ml a 1000 pg/ml, con lo cual se determinará el rango dinámico para cada una de las variantes. Se realizará a la par la cuantificación de las muestras por ELISA de tercera generación, el cual es considerado el método “gold estándar” para la cuantificación de APE en sangre. La toma de muestra para los pacientes se realizará antes de la cirugía, esto por la presencia de tumor y 7 días después de la cirugía, en caso de iniciar un tratamiento neoadyuvante (tratamiento que se administra antes del tratamiento local ya sea cirugía o radioterapia) se realizará la toma antes del inicio del tratamiento y 7 días después de la cirugía.

La cuantificación se realizará por triplicado y se determinará la media y la desviación estándar, las cuales serán utilizadas para determinar la concentración para cada una de las muestras.

7.6 Confidencialidad

Solamente el equipo de investigación tendrá acceso a la información obtenida del expediente clínico de los sujetos de estudio.

7.7 Plan de Análisis Estadístico

La determinación de las diferencias estadísticamente significativas entre la concentración sérica de las isoformas f-APE, t-APE y %f-PSA con respecto al grupo control, se llevará a cabo mediante análisis estadísticos utilizando la prueba de chi-cuadrada, t-student o ANOVA en el software SPSS.

8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Agosto 2018	Sep-Oct 2018	Nov-Dic 2018	Ene-Feb 2019	Mar-Abr 2019	May-Jun 2019	Jul-Ago 2019	Sep-Oct 2019	Nov-Dic 2019	Ene-Feb 2020
Someter protocolo	X									
Reclutamiento de pacientes		X	X	X	X	X	X			
Toma de muestras		X	X	X	X	X	X			
Separar el suero					X	X	X	X	X	
Determinación de APE							X	X	X	
Análisis e interpretación de resultados								X	X	
Escribir artículo y tesis					X	X	X	X	X	X
Publicar artículo										X

9. DESGLOSE FINANCIERO

Los costos de los materiales y equipos necesarios para el procesamiento de las muestras y determinación del APE, serán financiados por recursos propios del Servicio de Oncología del Centro Universitario Contra el Cáncer de la UANL. El costo estimado del análisis por muestra es \$1,000 pesos M.N, esto incluye toma de muestra, colecta de suero, detección y cuantificación del APE total y libre por la técnica de ELISA ultrasensible.

Pacientes incluidos en el estudio	Numero de muestras	Costo Total (M.N.)
Cáncer de mama Basal	40	40,000
Cáncer de mama Despues de la cirugía	40	40,000
Controles	100	100,000
Total	180	180,000

10. BIBLIOGRAFIA

1. Torre, L. A. *et al.* Global Cancer Statistics, 2012. *CA a cancer J. Clin.* (2015). doi:10.3322/caac.21262.
2. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* (2016). doi:10.3322/caac.21332.
3. Martínez, M. E. *et al.* Comparative study of breast cancer in Mexican and Mexican-American women. *Health (Irvine. Calif.)*. (2010). doi:10.4236/health.2010.29153
4. INEGI. Estadísticas a Propósito Del Día Mundial De La Lucha Contra El Cáncer De Mama (19 De Octubre). in *Inegi* (2015).
5. Cianfrocca, M. & Goldstein, L. J. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* (2004). doi:10.1634/theoncologist.9-6-606
6. Sparano, J. A. *et al.* Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* (2018). doi:10.1056/NEJMoa1804710
7. Tainsky, M. A. Genomic and proteomic biomarkers for cancer: A multitude of opportunities. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer* (2009). doi:10.1016/j.bbcan.2009.04.004
8. Kilpatrick, E. S. & Lind, M. J. Rational testing: Appropriate requesting of serum tumour markers. *BMJ* **339**, 859 (2009).
9. Kabel, A. M. Tumor markers of breast cancer: New prospectives. *J. Oncol. Sci.* (2017). doi:10.1016/j.jons.2017.01.001
10. Donepudi, M. S., Kondapalli, K., Amos, S. J. & Venkanteshan, P. Breast cancer statistics and markers. *J. Cancer Res. Ther.* (2014). doi:10.4103/0973-1482.137927
11. Melegos, D. N. *et al.* Prostate-specific antigen in female serum, a potential new marker of androgen excess. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **82**, 777–780 (1997).
12. Yu, H., Diamandis, E. P. & Sutherland, D. J. Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clin. Biochem.* (1994).
13. Pérez-Ibave, D. C., Burciaga-Flores, C. H. & Elizondo-Riojas, M. Á. Prostate-specific antigen (PSA) as a possible biomarker in non-prostatic cancer: A review. *Cancer Epidemiology* (2018). doi:10.1016/j.canep.2018.03.009

14. Rannikko, S., Tuhkanen, K. & Alfthan, O. A Complex between Prostate-specific Antigen and α 1-Antichymotrypsin Is the Major Form of Prostate-specific Antigen in Serum of Patients with Prostatic Cancer: Assay of the Complex Improves Clinical Sensitivity for Cancer. *Cancer Res.* (1991).
15. Romppanen, J. *et al.* Measurement of prostate-specific antigen in detection of benign or malignant breast disease in women. *Br J Cancer* **79**, 1583–1587 (1999).
16. Mashkoo, F. C., Al-Asadi, J. N. & Al-Naama, L. M. Serum level of prostate-specific antigen (PSA) in women with breast cancer. *Cancer Epidemiol.* **37**, 613–618 (2013).
17. Yu, H. *et al.* Prostate-specific Antigen Is a New Favorable Prognostic Indicator for Women with Breast Cancer Prostate-specific Antigen Is a New Favorable Prognostic Indicator for Women with Breast Cancer1. 2104–2110 (1995).
18. Poh, B. H., Jayaram, G., Sthaneshwar, P. & Yip, C. H. Prostate-specific antigen in breast disease. *Malays. J. Pathol.* **30**, 43–51 (2008).